Aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses (Katharinenhospital) Stuttgart (Direktor: Dr. Konrad Sick).

Praktische Ergebnisse

der

Vagotonielehre

für die medikamentöse Behandlung von Magen- und Darmkrankheiten.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

hohen Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen

vorgelegt von

O. H. Kessler.

Stuttgart 1914.

Druck von Carl Grüninger, K. Hofbuchdruckerei Zu Gutenberg.

Aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses (Katharinenhospital) Stuttgart (Direktor: Dr. Konrad Sick).

Praktische Ergebnisse

der

Vagotonielehre

für die medikamentöse Behandlung von Magen- und Darmkrankheiten.

ACAD. UGD. BAT. BIBL.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

hohen Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen

vorgelegt von

O. H. Kessler.

Stuttgart 1914.

Druck von Carl Grüninger, K. Hofbuchdruckerei Zu Gutenberg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.

Referent: Prof. Dr. **O. Müller.**

„Wenn wir neuerdings den Begriff der Diathese in der Medizin wieder in den Vordergrund zu rücken versuchen, so soll damit kein Fossil ausgegraben werden. Nicht historische Velleitäten veranlassen uns dazu, sondern die Notwendigkeit, einen Ausdruck zu finden für die innere, wesentliche Verwandtschaft gewisser Krankheitsgruppen, die nach ihren Aeusserungen und Organlokalisationen, bei uns wenigstens, getrennt behandelt worden waren. Es ist ein weiterer Schritt in der ätiologischen Richtung, die sich so ungemein fruchtbar erwiesen hat, doch führt er nicht zur Aufdeckung neuer von aussen wirkender, krankmachender Agentien, sondern zur Klärung und schärferen Fassung individueller oder familiär hereditärer Krankheitsanlagen."

Mit diesen Worten beginnt His das Referat, das er auf Einladung der Leituug des deutschen Kongresses für innere Medizin 1911 erstattet hat. Während noch vor wenigen Jahren der Begriff der Konstitutions-Krankheiten recht vage war, gewann er an Hand der Fortschritte auf dem Gebiet der Physiologie, speziell durch die Ergebnisse der modernen experimentellen Physiologie und Pharmakologie ziemlich rasch an Klarheit; und infolgedessen wurde der Praktiker mehr und mehr gezwungen, der nächstliegenden Ursache der Konstitutionskrankheiten, der angeborenen Konstitutions-Anomalie, der Diathese neuerdings mehr Beachtung zu schenken. Auf Grund zahlreicher, am Krankenbette gesammelter Erfahrungen fasste 1909 Stiller in Budapest eine Reihe von Symptomen und Organerkrankungen, deren ursächlicher Zusammenhang bis dahin unbekannt war, in dem Krankheitsbilde des Morbus asthenicus zusammen. Stiller glaubt, dass ein in bestimmter Richtung degenerierter Körper, der schon makroskopisch ganz bestimmte, stets vorhandene typische Merkmale in verschiedener Zusammenstellung darbietet, zu jenen Erkrankungen disponiert ist, welche er als Manifestationen des Morbus asthenicus beschreibt. Eine hervorragende Rolle im Symptomenkomplex des Morbus asthenicus spielen die Erkrankungen des Magen-Darmkanals. Das Magengeschwür soll vorwiegend der asthenischen Konstitution angehören,

ebenso die habituelle Obstipation, welche er in den meisten Fällen als Folge von Darmatonie auffasst. Für alle derartigen Magen-Darmerkrankungen macht er Funktionsstörungen des Bauchsympathicus verantwortlich.

Eine sich in vielen Punkten mit dem Morbus asthenicus deckende konstitutionelle Anomalie wurde von Eppinger und Hess 1910 allgemein-pathologisch und klinisch begründet und mit dem Namen Vagotonie belegt. Die beiden Autoren nehmen jedoch im Gegensatz zu Stiller an, dass es sich ätiologisch weniger um eine Sympathicusschwäche, als vielmehr um einen krankhaft gesteigerten Tonus des autonomen Systems handelt, der zur Folge hat, dass selbst physiologische Reize, die auf einen solchen anormalen Vagus einwirken, abnorme, d. h. nachweisbare und subjektiv bemerkbare Wirkungen hervorrufen. Dieser gesteigerte Vagustonus soll nach Eppinger und Hess durch ein vagotropes Hormon, ein Analogon zu dem sympathikotropen Suprarenin, das — bis jetzt rein theoretisch angenommene — Autonomin zustande kommen. Als Indizien-Beweis für die Existenz dieses Hormons führen die beiden Autoren die experimentell-pharmakologische Tatsache an, dass durch Verabreichung von Mitteln, die elektiv auf den Vagus reizend einwirken, Pylokarpin und Physostigmin, dieselben Gleichgewichtsstörungen im Haushalt des Körpers und dieselben Symptome aufzutreten pflegen, wie bei der Vagotonie. Hieraus ergibt sich die Vorstellung, dass bei der Vagotonie entweder zu viel Autonomin im Körper produziert wird, oder, dass ein Antagonist des Autonomins, ein atropinähnliches Gebilde, fehlt, oder in zu geringer Menge vorhanden ist. Wenn nun diese Theorie richtig ist, ist auch die Therapie der Vagotonie gegeben, bezw. umgekehrt, wenn durch Atropin die Vagotonie geheilt oder zum mindesten gebessert werden kann, so muss diese Theorie der vagotonischen Aetiologie stimmen. Eppinger und Hess nehmen also eine Gleichgewichtsstörung antagonistisch wirkender, vagotroper Hormone als Krankheitsursache des erwähnten Krankheitsbildes an. Wo diese Hormone im Körper gebildet werden, ist zurzeit unbekannt; ebenso, ob durch das Ueberwiegen eines dieser Hormone der Vagus selbst verändert wird, oder ob er nur in seiner Ansprechfähigkeit auf Reize sich ändert. Meines Wissens sind anatomisch-pathologische Veränderungen am Vagus solcher Individuen, welche im Leben mit Vagotonie behaftet waren, noch nicht konstatiert worden. Wenn der Nerv selbst anatomisch nicht verändert wird, was ziemlich wahrscheinlich ist, so hat es auch nicht

viel zu sagen, wenn die Atropintherapie nicht rein kausal sensu strictiori wirkt, denn durch Verabreichung von Atropin wird der gesteigerte Vagustonus auf normale Werte herabgedrückt. Der Vagus ist reines Uebermittlungsorgan. Wenn nun der Vagus infolge der Atropinkur wieder normal funktioniert, so werden auch durch physiologische Reize, welche der Vagus empfängt, keine pathologischen Resultate mehr ausgelöst; die Vagotonie ist beseitigt; ob dauernd, das hängt von zu vielen Faktoren ab, als dass sich dies jetzt schon beurteilen liesse.

Eppinger und Hess fassen den Begriff der Vagotonie in folgenden Sätzen zusammen:

„Vagotonie ist die funktionelle Tonussteigerung im autonomen Nervensystem. Dieselbe kann fast das ganze System betreffen oder auch nur einzelne Aeste desselben. Sie findet ihren Ausdruck in latenter Steigerung der Funktion und gibt auf diese Weise spezifischen Reizen gegenüber einen besseren Angriffspunkt als Systeme, die keinen erhöhten Tonus besitzen. Vagotoniker zeigen sich daher autonomen Schädlichkeiten gegenüber mehr empfänglich als Individuen mit normalem visceralen Nervensystem."

Da es sich bei der Vagotonie um eine Konstitutionskrankheit handelt, so kann sich dieselbe selbstverständlich nur auf der Basis einer vagotonischen Disposition entwickeln. Bezüglich der allgemeinen und speziellen Symptome dieser Disposition sei auf die Arbeit von Eppinger und Hess: Die Vagotonie, verwiesen. Es sollen hier nur die Symptome der manifesten Vagotonie, bezw. der Ort und die Art und Weise der Manifestationen kurz erwähnt werden. Im grossen ganzen sind es dieselben Symptome wie bei der Disposition, nur in ausgesprochenerem Masse. In der Regel ist es ein bestimmtes Organ oder ein bestimmter Organkomplex, welche dem Patienten Beschwerden verursachen, die ihn den Arzt aufsuchen lassen. Medizinisch handelt es sich hiebei um folgende Krankheiten: Asthma bronchiale (Laryngospasmus der Kinder), Magen- und Darmaffektionen (Nervöse Dyspepsie, Supersekretion, Superacidität, Ulcus pepticum ventriculi mit ihren Folgeerscheinungen wie Pylorospasmus, Gastroptose, Enteroptose etc.; dann diarrhoische Stühle nach Angstzuständen, Aufregungen, Kälteeinwirkungen, mit einem Wort „Nervöse Diarrhöen", Colitis membranacea, Stuhlträgheit, die sich der spastischen Obstipation nähert oder eine solche ist). Weiter gehören hierher gewisse Reizerscheinungen am Herzen: Bradykardie, der Herzblock, Angina pectoris vasomotorica. Hand in Hand mit diesen Manifestationen an

speziellen Organen gehen stets allgemeine Symptome der Vagotonie, die jedoch selten alle gleichzeitig vorhanden sind: Pulsverlangsamung, leichte, besonders respiratorische Arythmie, Eosinophilie, positives Aschner'sches Phänomen (bei Druck auf den Bulbus tritt Bradykardie ein), Neigung zu Schweissen und Speichelfluss, Dermatographie, fehlender Würgreflex etc.

In der vorliegenden Arbeit soll über eine Reihe therapeutischer Beobachtungen von Atropinwirkung bei Erkrankungen des Magen-Darmkanals auf vagotonischer Basis berichtet werden. Das Krankenmaterial ist der internen Abteilung des Städt. Katharinenhospitals in Stuttgart entnommen. Sämtliche Patienten bieten eine Reihe von Symptomen, wie sie der Vagotonie eigen sind, dar. Bei allen Fällen stehen die Erscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals im Vordergrund des Krankheitsbildes.

I. Magenerkrankungen.

Es kamen während der Zeit unserer Beobachtungen 17 Fälle von Superacidität und Supersekretion zur Behandlung, welche alle ziemlich ähnliche Krankheitsbilder darboten, sodass an Stelle der Wiedergabe der einzelnen Fälle zusammenfassend über sie berichtet werden darf. Die Mehrzahl der Patienten stand im 3. Dezennium. Sieben waren älter als 30 Jahre, der älteste Patient zählte 66 Jahre, das männliche Geschlecht war mit 10 Fällen, das weibliche mit 7 beteiligt. Die Dauer der Behandlung schwankte zwischen 14 Tagen und 4 Monaten.

Die Patienten klagten über Schmerzen in der Magengegend unabhängig vom Essen, saures Aufstossen, manchmal Erbrechen und Körpergewichtsabnahme. Mehrere Patienten litten früher an Ulcus ventr., ohne dass zurzeit manifeste Symptome vorlagen. In 14 Fällen bestand Obstipation, einmal Obstipation abwechselnd mit diarrhoischen Stühlen. Im Röntgenbild wurde 10mal mehr oder weniger starke Gastroptose festgestellt. Einmal zeigte die Platte ausgeprägten Pylorospasmus mit Antiperistaltik. Einmal bestand Verdacht auf Ulcus ventr. (Blut wurde im Stuhl nie nachgewiesen) und einmal auf Duodenalulcus. Die chemische Untersuchung des Magensaftes $3^1/_2$ Stunden nach der Probemahlzeit gab beträchtlich erhöhte Säurewerte. Als Maximum fand sich: freie Salzsäure 94, Gesamtacidität 175. Die Therapie bestand in strenger Diät. Zunächst rein flüssige Nahrung, dann in langsam steigender Dosis feste Kost, zu-

letzt Fleisch. An Medikamenten wurden verabfolgt: Entweder 3mal 0,5 mg Atropinum sulfuricum, pro die, eine Dosis, die mehrfach bis auf 3—4 mg pro die gesteigert wurde, oder 3mal 10 Tropfen Eumydrin 3‰ Lösung steigend bis zu 3mal 25 Tropfen und wieder fallend zu 3mal 10 Tropfen pro die, sodass die Behandlungsdauer ungefähr 4 Wochen betrug; gelegentlich auch Extractum Belladonnae in Form von Suppositorien. Die Resultate der Behandlung waren in 14 Fällen recht befriedigend. Ein Fall, bei dem eine organische Stenose in Frage kam, wurde auf die chirurgische Abteilung verlegt, zwecks Anlegung einer Gastro-Entero-Anastomose. Zweimal war kein merklicher Erfolg zu konstatieren.

Der Erfolg der Atropinbehandlung bei Superacidität beruht darauf, dass durch Atropin und seine Derivate der Vagustonus herabgesetzt wird. Da nun die Sekretion von Magensaft und insbesondere von Salzsäure einzig und allein vom Vagus abhängt, ist es leicht verständlich, dass durch Verminderung des Vagustonus die Magensaftsekretion ebenfalls herabgesetzt wird, wodurch die Säurewerte des Magensaftes zur Norm zurückkehren. Ebenso werden die motorischen Störungen, die für die Schmerzempfindung stets erheblich in Frage kommen, günstig durch diese Medikation beeinflusst. Supersekretion und Superacidität sind in der Regel die ersten klinisch einwandfrei und leicht zu diagnostizierenden Symptome dafür, dass der Tonus des autonomen Nervensystems aus der Gleichgewichtslage gekommen ist. Da nun auf derselben ätiologischen Basis wie Superacidität, oder als deren Folgezustand erfahrungsgemäss häufig Magengeschwüre auftreten, ist es von grosser Bedeutung, dass eine bestehende Superacidität möglichst bald in ärztliche Behandlung kommt, um dadurch der Entstehung eines Ulcus vorzubeugen. Die meisten Autoren sind sich darüber einig, dass die starke Uebersäuerung des Magensaftes ein wesentlicher Faktor bei der Bildung des Magengeschwürs ist. Diese Auffassung ist allerdings insofern nicht ganz richtig, da, wie Gruber gezeigt hat, der Magensaft bei bestehendem Ulcus pepticum nicht immer übersäuert ist, sondern sogar anormal niedere Säurewerte besitzen kann.

Für das Zustandekommen eines Ulcus pepticum sind 2 Faktoren unbedingt notwendig:

1. Wirksamer, also saurer Magensaft.
2. Pathologische Verhältnisse in der Magenschleimhaut, welche das Angriffsfeld für die Magensaftwirkung darbieten.

Diese pathologischen Verhältnisse der Magenschleimhaut

können auf verschiedene Art und Weise zustandekommen. Rokitansky, Virchow, Cohnheim u. a. nehmen an, dass es sich um Embolien, also um anämische Infarkte der Schleimhaut handelt. Dies ist möglich, scheint aber doch relativ selten der Fall zu sein (Rössle). K. Sick, der bei verschiedenen Fällen von Appendicitis, Magenblutungen zu beobachten Gelegenheit hatte, wies vor einigen Jahren neuerdings auf die Möglichkeit hin, dass Infektionen, die in anderen Organen so gut wie keine Spuren hinterlassen, in der Magenschleimhaut infolge der besonderen Gefährdung ihres Epithels durch den Magensaft Nekrosen und Ulzerationen hervorrufen können. Katzenstein sagt: „Die Gewebe, die den Magensaft produzieren oder dauernd von ihm umspült werden, sind imstande, infolge eines Anpassungsvorganges der Wirkung des Magensaftes zu widerstehen.“ Hiebei nimmt Katzenstein an, dass dieser Anpassungsvorgang darin besteht, dass die Zellen der Magenschleimhaut etwa ein Ferment selbsttätig bilden, das sie vor der Einwirkung des Magensaftes schützt. Wenn dieses Ferment nicht gebildet wird, sind die Bedingungen für die Entstehung eines Ulcus gegeben. Im Gegensatz zu Katzenstein behauptet Kawamura, dass im Blut eine antipeptisch wirkende Substanz, das Antipepsin vorhanden sei, welches mit dem Blut überallhin zirkuliert. Diese Substanz sei nicht nur im Magen, sondern auch in den übrigen Organen nachweisbar. Das lebende Gewebe werde durch Magensaft nicht angegriffen, solange keine Zirkulationsstörung in ihm stattfinde. Meines Wissens liegen zurzeit noch keine Berichte anderer Autoren pro oder contra diese Ferment-Theorie vor. Rössle glaubt an eine reflektorische Entstehung des Ulcus, ausgehend von „Quellaffektionen“. Als Quellaffektion bezeichnet er alle in Narbenbildungen ausgehenden Entzündungen und Verletzungen am Peritoneum, am Kopf und Hals und am Endocard. Von Bergmann betrachtet die Beziehungen von Ulcus ventriculi und duodeni zu Störungen des vegetativen Nervensystems auf Grund seiner Beobachtungen für gesichert und bringt beide in ursächlichen Zusammenhang.

Im Gegensatz zu diesen Theorien über die Genese des Ulcus pepticum steht eine Reihe von Versuchen, welche schon von Talma begonnen, von van Yzeren weitergeführt und von Lichtenbelt zum Abschluss gebracht worden sind. Bei diesen Versuchen hat Lichtenbelt gefunden, dass das Angriffsfeld für den Magensaft in einer Anämie der Mucosa besteht (was ja auch die meisten anderen Autoren annehmen). Die Anämie entsteht durch Kontraktion der Muscularis mucosae. Durch

diese Kontraktionen werden die zur Mucosa führenden Blutgefässe zusammengedrückt. „Die Kontraktionen der Muscularis mucosae können erregt werden: indirekt durch Reizung des Vagusstammes und direkt durch Reizung der Muscularis mucosae selbst. Deutlich wurde wahrgenommen, dass Reizen des Vagusstammes keine selbständige Verengerung der Blutgefässe (der Magenschleimhaut) veranlasste.“ „Deutlich war es stets, dass eine Kontraktion der Muscularis mucosae der Blutleere vorangeht.“ „Der Geschwürsbildung gehen lokale Zirkulationsstörungen und Ischaemie voran.“ Ausserdem stellte Lichtenbelt fest, dass die Anämie der Mucosa allein zu keiner Geschwürsbildung führt, sondern dass sich erst bei Zutritt von wirksamem Magensaft an der anämischen Stelle der Schleimhaut ein Ulcus bildet und zwar im Verlauf von wenigen Stunden.

Die Versuche Lichtenbelts scheinen dafür zu sprechen, dass ein Teil, vielleicht sogar der grösste Teil, sämtlicher Ulcera ventr. auf vagotonischer Basis beruht. Und hiemit komme ich wieder zum Ausgangspunkt, zur Superazidität, zurück. Durch einen gesteigerten Vagustonus kann von einander getrennt, sowohl Superazidität mit Supersekretion, als auch ein Ulcus pepticum hervorgerufen werden. Die gemeinsame Pathogenese des Ulcus ventr. und der Superazidität bildet aber nicht einzig und allein das Verwandtschaftsverhältnis zwischen diesen beiden Erkrankungen, sondern das Ulcus kann auch die direkte Folge einer Superazidität sein. Infolge der Uebersäuerung des Magensaftes wird der schon vorher etwas erhöhte Vagustonus rückläufig noch mehr gesteigert und veranlasst eine abnorm heftige Magenperistaltik. Hiermit ist der Circulus vitiosus geschlossen. Mit der Zeit treten Spasmen in der Muskulatur der Magenwand auf und die Bedingungen zur Entstehung eines Ulcus sind gegeben. Im allgemeinen treten zuerst in der Pylorusgegend die Spasmen auf, damit hängt wohl sicher die Häufigkeit des Ulcus in der Nähe des Pylorus zusammen.

Unsere Beobachtungen über Ulcus ventr. auf vagotonischer Basis erstrecken sich über 16 Fälle. Darunter 7 bei Männern und 9 bei Frauen.

Die Dauer der Behandlung erstreckte sich von 14 Tagen bis zu 4 Monaten. Die Mehrzahl der Patienten hielt sich 6—10 Wochen im Krankenhause auf. Der jüngste Patient war 17 Jahre, der älteste 66.

Fast alle Patienten kamen mit typischen Ulcusbeschwerden in Behandlung. In $^2/_3$ der Fälle litten sie schon öfters an dieser Krankheit. 11mal bestand Superazidität, einmal saures

Aufstossen ohne anormalen Magensaftbefund. Einmal war der chemische Befund nicht zu verwerten, da der ausgeheberte Magensaft stets mit Galle vermischt war. Mehr oder weniger heftiges Erbrechen hatten 10 Patienten. 11 litten an spastischer Obstipation, das Röntgenbild zeigte bei allen Fällen abnorm starke Peristaltik, zum Teil Spasmen, Einziehungen der Magenwand mit durch Magensaftfluss verursachte undeutliche Kontur. 8mal bestand Gastroptose.

Die Behandlung bestand in Ulcusdiät, viel Fett in Gestalt von Butter, Rahm etc. Medikamentös: Atropin und seine Derivate in derselben Dosis, wie bei Superazidität.

Die Resultate der Atropinbehandlung waren in 8 Fällen sehr gute; in 6 Fällen befriedigend, so dass diese 14 Patienten vollständig geheilt entlassen werden konnten. Einmal war der Erfolg mässig, die Patientin war ausgesprochene Hysterica. Einmal versagte Atropin vollständig; schon bei kleinen Dosen traten Augenstörungen auf, so dass das Mittel abgesetzt werden musste.

Man könnte mir einwenden, dass bei einer sorgfältigen innerlichen Behandluug des Magengeschwüres solche Resultate auch ohne eine energische medikamentöse Einwirkung erzielt werden könnten. Dies ist an sich ohne weiteres zuzugeben, aber wir hatten Grund, an der Atropinbehandlung festzuhalten, weil das Verschwinden der Beschwerden ein bedeutend rascheres war, als es sonst durchschnittlich zu sein pflegte, weil viele Kranke nach längerem Gebrauch anderer Arzneimittel (Wismut, Alkalien) ohne irgendwelche suggestive Beeinflussung bei Atropinbehandlung eine wesentliche Besserung ihres subjektiven Befindens angaben. Ausserdem ist der neu begründete Gedanke, die Grundursache der in Frage kommenden Krankheiten günstig zu beeinflussen, wohl der Mühe wert, diese Mittel systematisch anzuwenden. Es scheint mir durchaus aussichtsreich, bei magengeschwürverdächtigen Patienten von Zeit zu Zeit solche Kuren durchführen zu lassen, um das Auftreten eines Geschwürs oder das Rezidiv eines solchen zu verhindern. Es wäre nicht undenkbar, dass man in ähnlicher Weise, wie man bei der Atherosklerose durch eine intermittierende Jodbehandlung schwereren Störungen vorbeugen kann, so durch Beeinflussung des autonomen Nervensystems die Neigung zu Geschwürsbildung im Magen, zur Superazidität und Supersekretion zurückhält.

Obgleich schon oben die Ansichten der modernen Autoren über die Aetiologie des Ulcus pepticum besprochen worden sind, muss an dieser Stelle doch noch einiges nachgetragen

werden. Bei der Superazidität wird in erster Linie die Magensaftsekretion durch Atropin therapeutisch günstig beeinflusst. Dies trifft natürlich auch bei der Ulcus-Behandlung zu. Allein die Hauptwirkung bei der Ulcus-Therapie beruht darauf, dass durch den verminderten Vagustonus die Peristaltik des Magens eine ruhigere wird. Es wird damit der Möglichkeit vorgebeugt, dass durch heftige Kontraktionen der Muskularis die Mukosa anämisch wird und zugleich wird der Magen in toto relativ ruhig gestellt, wodurch die Bedingungen für die Ausheilung eines bestehenden Ulcus sich günstiger gestalten als bei einem sich stark bewegenden Magen. Bei Ulcus kann man sich die Atropinwirkung in erster Linie krampflösend vorstellen, bei der Superazidität dagegen sekretionshemmend. Trotzdem ist es natürlich wünschenswert, dass das Atropin zugleich eventuell vorhandene hohe Säurewerte des Magensaftes herabdrückt, oder die normalen Säurewerte vermindert, wodurch für die Heilung eines Geschwürs in doppelter Beziehung günstige Chancen geschaffen werden, denn je höher die Säurewerte des Magensaftes, desto grösser ist die Fähigkeit zu verdauen und zweitens wird durch Superazidität der Vagus gereizt, der diese Reizung mit vermehrten Muskelkontraktionen beantwortet.

II. Darmerkrankungen.

Diesen 33 Fällen von Superazidität und Ulcus pepticum, bei welchen 25mal starke Obstipation zum Teil mit Spasmen der Darmwand, als Nebenbefund bestand und durch die Atropintherapie gebessert wurde, schliessen sich weitere 7 an, bei welchen die Obstipation im Vordergrunde des Krankheitsbildes steht.

Die spastische Obstipation beruht bekanntlich auf Spasmen der Muskularis des Colons. Diese Spasmen bewirken, dass der Darminhalt länger als normal im Dickdarm zurückgehalten wird und infolgedessen den Faeces über die physiologische Grenze hinaus Flüssigkeit entzogen wird, mit anderen Worten, sie werden abnorm stark eingedickt. Die weitere Folge ist, dass den konsistenten Kotmassen die Passage durch ein sich heftig kontrahierendes Colon erschwert wird und Schleimhautveränderungen zustande kommen. Aus der langen Dauer des Aufenthalts der Faeces im Dickdarm lässt sich ganz ungezwungen die Häufigkeit einer Ptose des Transversum bei spastischer Obstipation erklären. Die Peristaltik des Colons wird durch Vagus-Impulse angeregt. Bei pathologisch starken Impulsen folgen

auch die peristaltischen Kontraktionen in pathologisch erhöhtem Masse. Wird nun bei bestehender spastischer Obstipation der Vagustonus durch Verabreichung von Atropin herabgesetzt, so werden die Kontraktionen des Colons schwächer, wenn auch noch nicht normal. Ist dieser Zustand erreicht, so pflegen im klinischen Bilde diarrhoische Stühle aufzutreten. Der Vagustonus ist soweit herabgedrückt, dass durch Impulse keine Spasmen mehr ausgelöst werden, aber die Peristaltik verläuft noch in zu raschem Tempo, so dass der Darminhalt in flüssigem Zustande, ehe der Darm Zeit hat, ihn einzudicken, in das Sigmoideum und die Ampulle gelangt. Werden die diarrhoischen Stühle ignoriert und wird unentwegt mit der Atropinkur fortgefahren, so kehrt der Vagustonus mit der Zeit zur Norm zurück und es stellen sich die physiologischen Verhältnisse der Fortbewegung des Darminhaltes wieder her.

Unter den von uns beobachteten 7 Fällen von spastischer Obstipation befanden sich 2 Männer und 5 Frauen. Die Dauer des Aufenthaltes im Krankenhause belief sich auf 5 Wochen bis 3 Monate. 2mal wurde Erbrechen beobachtet, einmal saures Aufstossen, ohne sichere Anhaltspunkte für eine gleichzeitig bestehende Superazidität. Von den 7 Patienten besassen 5 eine anormal nervöse Konstitution.

Die Erfolge waren recht gut. 5mal wurde vollständige Heilung erzielt, 2mal mässige Besserung. Eine speziell für die Behandlung der spastischen Obstipation besonders günstige Applikationsweise des Atropins konnten wir nicht finden. Die Resultate waren so ziemlich dieselben, ob Atropin subkutan gegeben wurde, oder innerlich als Tropfen oder Pillen, oder als Belladonna-Suppositorien per rectum.

In den letzten Monaten haben wir auf Grund der Mitteilungen von Pal auf der letzten Naturforscherversammlung in Wien (1913) und seiner sonstigen Veröffentlichungen das Papaverin zu unseren therapeutischen Versuchen herbeigezogen. Nach den pharmakologischen Beobachtungen soll das Papaverin den gesteigerten Tonus der glatten Muskulatur besonders in den visceralen Organen erheblich herabsetzen, während es auf Muskulatur mit normalem Tonus nicht einwirkt. Wenn sich klinisch diese Eigenschaft des Papaverins weiter bestätigt, so hätten wir in ihm ein Mittel, das die Atropinpräparate in sehr willkommener Weise ergänzt. Es ist zu erwarten, dass gerade die Schmerzen, die infolge spastischer Störungen in der Magen- und Darmbewegung auftreten, durch dieses Mittel

günstig beeinflusst werden. Da auch nach unseren Erfahrungen die kräftige Wirkung des Papaverins auf die glatte Muskulatur unter Umständen eine sehr eklatante ist, so ist es entschieden erwünscht, über die Indikationen dieses Mittels bei Magen- und Darmstörungen weitere Erfahrungen zu sammeln und seine klinische Wirkung mit oder ohne Kombination von Atropinpräparaten zu studieren, eine Aufgabe, mit der wir zur Zeit beschäftigt sind, die aber noch nicht in allen Details genügend geklärt erscheint.

Auf Grund dieser Beobachtungen bei vorstehenden 40 Fällen von Magen- und Darmerkrankungen haben wir den Standpunkt, dass bei diesen Erkrankungen verschiedene ätiologische Ursachen bestehen, fallen gelassen, und schliessen uns der Ansicht von Eppinger und Hess und anderer an, dass bei weitem die grösste Anzahl von Erkrankungen des Tractus gastro-intestinalis, abgesehen natürlich von Infektionskrankheiten und Neoplasmen, eine gemeinschaftliche Basis haben, nämlich abnorme nervöse Impulse vom autonomen Nervensystem, ohne dabei die Möglichkeit anderer bekannter und unbekannter mitwirkender Einflüsse ausschliessen zu wollen. Wir konnten konstatieren, dass fast bei allen unseren Patienten noch andere nervöse Konstitutions-Anomalien bestanden; von der „allgemeinen Nervosität“ bis zur ausgesprochenen Hysterie und Neurasthenie waren alle Uebergänge vertreten. Auffallend häufig litten entweder unsere Patienten selbst oder Eltern und Geschwister derselben an Lungentuberkulose. (Stiller identifiziert den Habitus phthisicus vollständig mit dem Habitus asthenicus.)

Als Medikament verwandten wir anfangs ausschliesslich Atropinum sulfuricum in Tropfen oder Pillen; in drei Fällen traten selbst bei kleinen Dosen Sehstörungen und Versiegen der Speichelsekretion auf. Deshalb gingen wir zu Eumydrin (Atropinummethylnitrat) über; das Mittel zeigte sich hinsichtlich der Nebenwirkungen schonender, während zweifellose Erfolge in der gewünschten Richtung erzielt wurden. Bei hohen Dosen traten zweimal Mydriasis auf, die sofort verschwand und nicht wiederkehrte, als mit dem Mittel 3 Tage lang ausgesetzt worden war. Wir benützten die 3 ‰ Stammlösung von Eumydrin aus der chemischen Fabrik von Friedrich Bayer & Co. in Elberfeld. Eumydrin hat vor Atropinum sulfuricum ausserdem den Vorteil, dass man es infolge seiner relativ geringen toxischen Wirkung den Patienten selbst in die Hand geben kann, wodurch eine ambulante Behandlungsweise ermöglicht wird. Atropin ambulant innerlich zu verabreichen, möchten wir nicht empfehlen.

Pfaundler schreibt, dass in mehreren Fällen von vagotonischen Manifestationen die interne und subkutane Verabreichung von Atropin in den höchsten zulässigen Dosen im Stich gelassen habe. Auch in der übrigen Literatur fehlen gleichsinnige Angaben keineswegs. Wir selbst sahen zweimal totale Versager und 5mal recht geringe Erfolge bei Patienten, die sicher Vagotoniker waren, bei welchen also eine Atropinkur indiziert war. Pfaundler hält es für möglich, dass die richtige Applikationsweise noch nicht gefunden ist. Dagegen ist anzuführen, dass Fleischmann auf Grund von Versuchen, welche er an Kaninchen anstellte, fand, dass das Blutserum unter besonderen Umständen die Fähigkeit besitzt, Atropin zu entgiften, wodurch auch die therapeutische Wirkung verloren geht. Fleischmann konnte konstatieren, dass bei sämtlichen Versuchstieren, deren Sera positiv im Sinne des Versuchs reagierten, die Thyreoidea erkrankt war. Metzner prüfte diese Versuche zunächst mit negativem Erfolge nach. Später jedoch bestätigte er Fleischmann's Angaben. Er stellte die Versuche auch mit anderen Tieren an, ja, es gelang ihm, Atropin in vitro durch Blutserum zu entgiften. Auch Fleischmann's Ansicht, dass hiebei die erkrankte Thyreoidea eine grosse Rolle spiele, bestätigte er. Metzner glaubt, dass speziell eine basedoid entartete Schilddrüse dem Blutserum die atropinzerstörende Fähigkeit verleihe. Wenn auch der Vorgang der Atropinentgiftung und der Einfluss einer Basedowstruma auf das Blutserum zurzeit noch völlig im Dunkel liegen, haben wir doch keinen Grund, die Angaben von Fleischmann und Metzner anzuzweifeln. Es ist wohl möglich, dass in solchen Fällen von Vagotonie, wo die Atropintherapie versagt, ähnliche Verhältnisse obwalten. Eppinger und Hess zählen zu dem zusammenfassenden Krankheitsbild der Vagotonie auch eine Struma. Wir selbst fanden bei der Mehrzahl unserer Patienten eine verdickte Schilddrüse.

Zusammenfassung.

1. Bei Magen-Darmerkrankungen, welche man ungezwungen als zum Symptomenkomplex der Vagotonie gehörig auffassen kann, verbürgt eine Atropinkur, als kausale Therapie, gute Resultate. Daneben darf die örtliche und diätetische Behandlung natürlich nicht vernachlässigt werden.
2. Den wenigen Misserfolgen, welche in der Literatur verzeichnet sind, steht eine grosse Anzahl recht guter Erfolge gegenüber.

3. Das Atropinderivat Eumydrin ist dem Atropinum sulfuricum besonders in der ambulanten Praxis vorzuziehen. Eumydrin wird von den Patienten besser ertragen, toxische Erscheinungen treten erst nach längerem Gebrauch und bedeutend schwächer auf, als bei Atropinum sulfuricum, und werden nur selten beobachtet, während die kurative Wirkung deutlich zutage tritt.

Literatur.

1. Aschoff, Lehrbuch der Pathologie.
2. v. Bergmann, Das spasmogene Ulcus pepticum. Münchener Med. Wochenschr. 1912, No. 4.
3. His, Pfaundler, Bloch, Ueber Wesen und Behandlung der Diathesen. Verhandl. d. Kongr. f. innere Medizin 1911.
4. Boas und Kraus, Münchener Med. Wochenschr. 1913, No. 4.
5. Eppinger und Hess, Die Vagotonie.* Verlag Hirschwald 1910.
6. Döblin-Fleischmann, Mechanismus der Atropinentgiftung durch Blut und klin. Beobachtungen über das Vorkommen der Entgiftung. Zeitschr. f. klin. Medizin, Band 77, Heft 3 und 4.
7. Paolo Fiari, Ein weiterer Beitrag zur Frage des Verhaltens des Darmes gegenüber der Verdauungstätigkeit des Magensaftes. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Band 26, Heft 2.
8. Georg Gruber, Zur Frage über das Zustandekommen des peptischen Magen- und Duodenalgeschwürs. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Band 110, Heft 5 und 6.
9. Georg Gruber, Zur Lehre über das peptische Duodenalgeschwür. Mitteilungen aus dem Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie, Band 25.
10. Georg Gruber. Münchener Med. Wochenschr. 1912, No. 51.
11. Katzenstein, Beitrag zur Entstehung des Magengeschwürs. Archiv f. klin. Chirurgie, Band 100, Heft 2, 1913.
12. Kawamura, Zur Frage der Verdauung lebenden Gewebes im Magen, zugleich ein Beitrag zur Pathogenese des runden Magengeschwüres. Mitteilungen aus dem Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie, Band 26, Heft 3.
13. Lichtenbelt, Ursachen des chronischen Magengeschwüres. Jena 1912.
14. J. A. Lichty. Behandlung des Ulcus ventr. nach Beobachtung an 149 Fällen. Internat. Clinic Philadelphia, Band 4, 1909.
15. R. Metzner, Mitteilungen über Wirkung und Verhalten des Atropins im Organismus. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Band 68, Heft 2.
16. Meyer, Gottlieb, Lehrbuch der Pharmakologie.
17. Molnar, Zur Analyse des Erregungs- und Hemmungsmechanismus der Darmsekretion. Deutsche Med. Wochenschr. 1909.
18. Müller, Darminnervation. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Band 105. Heft 1 und 2.
19. J. Pal, Ueber die Papaverinreaktion der glatten Muskeln, ihre diagnostische und therapeutische Verwertung. Med. Klinik, 1913, Heft 44.
20. Payer, Zur operativen Behandlung des runden Magengeschwürs. Wiener klin. Wochenschr. 1910, No. 9.

21. Pirità: Ueber Dauererfolge der internen Behandlung des Ulcus ventr. Archiv für Verdauungskrankheiten mit Einschluss der Stoffwechselpathologie und der Diätetik. Band 18, Heft 3.
22. Riegel, Handbuch der Magenkrankheiten. (Notnagel, Bd. XVI, 2.)
23. Rössle, Das runde Geschwür des Magens und des Duodenums. Mitteilungen aus dem Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie, Band 25, Heft 4, 1912.
24. Schick, Atropinkur bei Ulcus ventr. und die Indikationen des Atropins in der inneren Medizin. Wiener klin. Wochenschr. 1910, No. 34.
25. Conrad Sick, Zur diagnostischen Bedeutung der Hämatemesis bei Appendicitis. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Band 82.
26. B. Stiller, Der Morbus asthenicus, Med. Klinik. 1909.
27. v. Tabora, Atropinbehandlung des Ulcus ventr. Münch. Med. Wochenschr., 1908.
28. Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie.
29. Karl Wegele, Therapie der Magen- und Darmerkrankungen. Gustav Fischer, 1911.
30. Westphal und Katsch, Das neurotische Ulcus duodeni. Mitteilungen aus dem Grenzgebiet.
31. Zanetti, Gebrauch des Atropins bei Darmocclusionen. Gazzetta degli osped. 1910. No. 45.

Am Schluss meiner Arbeit angelangt, spreche ich Herrn Dr. Sick für Ueberlassung der Arbeit und des Krankenmaterials sowie seine liebenswürdige Unterstützung meinen besten Dank aus. Desgleichen danke ich Herrn Professor Dr. O. Müller für die gütige Uebernahme des Referates über die Arbeit.